

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-58736
(P2002-58736A)

(43) 公開日 平成14年2月26日 (2002.2.26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	J 4 C 0 8 1 G

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2000-247841 (P2000-247841)

(22) 出願日 平成12年8月17日 (2000.8.17)

(71) 出願人 000193524
生化学工業株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

(72) 発明者 田中 孝昭
東京都新宿区新宿5-7-17-402

(72) 発明者 茶園 昌明
東京都東久留米市金山町2-13-1

(72) 発明者 藤井 克之
東京都渋谷区神宮前3-11-13

(72) 発明者 浜井 昭夫
東京都福生市熊川1633武蔵野拝島ハイツ
121号

Fターム(参考) 4C081 AB04 BB07 CD082 CE02
CF021 CF031

(54) 【発明の名称】 骨充填用組成物、骨充填用医療用具及び骨充填用キット

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 骨欠損部の隙間部分に簡易且つ密に充填することができる新たな骨充填組成物を提供する。

【解決手段】 25℃で粘度が110Pa・s以上であるヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩の2.0～5.5% (w/w) 水性溶液を含み、且つ、その水溶液の弾性率が400Pa以上であるヒアルロン酸と不溶性のα-リン酸3カルシウム、β-リン酸3カルシウム及びハイドロキシアパタイトからなる群から選択される1以上の骨充填材を混合して骨充填組成物とする。

【整理番号】 J200001400

【特許請求の範囲】

【請求項1】 骨充填材とヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩とを含む粘弾性且つ流動性の骨充填用組成物であって、25℃で粘度が110Pa・s以上であるヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩の2.0～5.5% (w/w) 水性溶液を含み、且つ、前記骨充填材は前記水性溶液に不溶性のものであることを特徴とする骨充填組成物。

【請求項2】 前記ヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩の水性溶液の貯蔵弾性率が、ストレス制御式レオメーターによるアクリル製フラットプレート（直径4cm）を使用したオシレーション（Oscillation）法によって、25℃、レオメーターの回転コーンと底面の距離800 μ m、トルク20Pa、10Hzの条件下で測定した際に、400Pa以上であることを特徴とする請求項1記載の骨充填組成物。

【請求項3】 骨充填材が α -リン酸3カルシウム、 β -リン酸3カルシウム、及びハイドロキシアパタイトからなる群から選択される1以上の骨充填材である請求項1又は2記載の骨充填用組成物。

【請求項4】 骨充填材が粉体状又は顆粒状であることを特徴とする請求項1乃至3いずれか一項記載の骨充填用組成物。

【請求項5】 骨充填材の粒径が5mm以下であることを特徴とする請求項1乃至4のいずれか一項記載の骨充填用組成物。

【請求項6】 骨充填材の粒径が25 μ m～1mmであることを特徴とする請求項5記載の骨充填用組成物。

【請求項7】 更に、骨形成促進物質を含むことを特徴とする請求項1乃至6いずれか一項記載の骨充填用組成物。

【請求項8】 骨形成促進物質が、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、ビタミンA類、活性型ビタミンD、繊維芽細胞増殖因子、インシュリン様成長因子、形質転換増殖因子、血小板由来増殖因子、骨形成因子、及びエナメルマトリックス由来タンパク質からなる群から選択される1以上の骨形成促進物質である請求項7記載の骨充填用組成物。

【請求項9】 請求項1乃至8いずれか一項記載の骨充填用組成物が、送出器具に充填された骨充填用医療用具。

【請求項10】 ヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩の2.0～5.5% (w/w) 水性溶液、および前記水性溶液に不溶性の骨充填材を含む骨補填用キット。

【請求項11】 骨充填材の粒径が5mm以下であることを特徴とする請求項10記載の骨充填用キット。

【請求項12】 骨充填材の粒径が25 μ m～1mmであることを特徴とする請求項11記載の骨充填用キット。

【請求項13】 更に送出器具を含む請求項10乃至1

2いずれか一項記載の骨充填用キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は骨疾患の骨欠損部の処置を目的として、その欠損部に充填して使用する骨充填組成物に関する。また、本発明は更に、上記目的に使用する骨充填用医療用具及び骨充填組成物を調製するための骨充填用キットに関する。

【0002】

【従来の技術】従来、骨折、骨移植、骨腫瘍の病巣部搔爬、関節の骨部手術などの骨欠損を伴う疾病の治療には α -リン酸3カルシウム（ α -TCP）、 β -リン酸3カルシウム（ β -TCP）、ハイドロキシアパタイトなどのブロック体が骨欠損部充填材として使用されてきている。

【0003】しかし、これらのブロック体を骨欠損部や骨修復部の形状に完全に一致させ、欠損部に間隙なく充填を行うことは困難である。市販のブロック体で充填した場合には、その周辺にどうしても間隙が生じてしまう問題があった。そのような間隙は骨の正常で早い修復のためには妨げとなっていた。そこで、欠損部充填には、このような間隙が生じないように治療現場でそれぞれの欠損部の形状に極力合致するように上記ブロック体を慎重に削り出して充填用ブロックを作成し、これをはめ込むことにより対処したり、また、市販のブロック体をそのまま用いる場合は、ブロック体充填後に生じた間隙に別のブロック体を適度に破碎した物又は顆粒状に作成した充填材をこの欠損部間隙に充填することによって対処してきた。また、小さな骨欠損部の充填には、ブロック体の破碎物や顆粒状骨充填材だけを充填することもしばしば用いられてきた。しかし、このような破碎物や顆粒状充填材を欠損部やブロック体充填後に生じた間隙の充填に使用するときには、操作性及び治療効果の面から充填材のみを単独で使用するとはほとんどなく、一般的に、患者自身の前記欠損部以外の部位から必要量の自家骨を採取し、これを破碎して、ブロック体破碎物や顆粒状充填材と混合し、欠損部へ充填する方法が取られている。この場合には自家骨破碎物が顆粒状充填材のキャリアーとしての機能を果たしていた。患者の患部以外から骨を採取し自家骨破碎物を準備することは、患者への手術箇所が治療すべき欠損部位と骨採取部の2箇所となってしまう点、治療現場で自家骨破碎物を作成しなければならない点など患者自身にとっても、手術をする者にとっても大きな負担となっていること、及び自家骨を採取して欠損した部分にも骨充填の必要が生じてしまうという問題があった。

【0004】一方、骨折や骨欠損への充填に使用可能な公知の組成物としては、溶解性リン酸塩とヒアルロン酸を含有する硬化性のセメント材が例示される（特開平10-17349号、W099/177109等）。しかし、セメント材は充填後固化することを目的としていることから、補填・固

化後の充填部位には破骨細胞や骨芽細胞の浸潤は殆ど見られず、よって、充填部位が自家骨に再生置換されることは難しいとされている。上記セメント材の成分としてヒアルロン酸が使用される場合では、隙間への充填時には流動性がある方が操作性の上からも好ましいとされており、ヒアルロン酸の高濃度な添加では極度に流動性が低下するため、ヒアルロン酸の濃度は2%以下が好ましいとされている。これは、セメント材においては充填時に流動し易くても充填後に固化することにより充填箇所からのセメント材の漏出が生じず、問題とならないためである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】骨欠損部位が狭かったり、複雑な形状であっても、自家骨破砕物を準備することなく、目的部位に簡易な操作でより密に充填する事が可能であり、目的部位により安定して滞留すると共に、破骨細胞及び骨芽細胞の進入を妨げないで自家骨への早期置換を可能とする骨充填用組成物及び顆粒状骨充填材のための自家骨破砕物に代わる有用なキャリアーの開発が望まれていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは骨欠損部充填や骨折部の修復において自家骨破砕物を必要としないで、充填箇所に密な充填が容易で骨再生に必要とされる期間にわたって安定して滞留すると共に、破骨細胞及び骨芽細胞の進入を妨げず、自家骨の再生を促す組成物を得るべく鋭意検討した結果、特定濃度及び特定粘度を有するヒアルロン酸の水性溶液を含む高粘性の骨充填用組成物が、骨欠損部へ簡易な操作で間隙なく密に充填でき、且つ骨再生に必要とされる期間十分な滞留性を保持するとともに破骨細胞及び骨芽細胞の進入の阻害を行わないこと、及びそのような骨充填用組成物が自家骨へ早期に置換し、優れた骨再生を示すことを見出し、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) 骨充填材とヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩とを含む粘弾性且つ流動性の骨充填用組成物であって、25℃で粘度が110Pa・s以上であるヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩の2.0～5.5% (w/w) 水性溶液を含み、且つ、前記骨充填材は前記水性溶液に不溶性のものであることを特徴とする骨充填組成物。

(2) 前記ヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩の水性溶液の貯蔵弾性率が、ストレス制御式レオメーターによるアクリル製フラットプレート (直径4cm) を使用したオシレーション (Oscillation) 法によって、25℃、レオメーターの回転コーンと底面の距離 800 μ m、トルク20Pa、10Hzの条件下で測定した際に、400Pa以上であることを特徴とする(1)記載の骨充填組成物。

(3) 骨充填材が α -リン酸3カルシウム、 β -リン酸3カルシウム及びハイドロキシアパタイトからなる群から選択される1以上の骨充填材である(1)又は(2)記載の骨充填用組成物。

(4) 骨充填材が粉体状又は顆粒状であることを特徴とする(1)乃至(3)いずれか記載の骨充填用組成物。

(5) 骨充填材の粒径が5mm以下であることを特徴とする(1)乃至(4)のいずれか記載の骨充填用組成物。

(6) 骨充填材の粒径が25 μ m～1mmであることを特徴とする(5)記載の骨充填用組成物。

(7) 更に、骨形成促進物質を含むことを特徴とする

(1)乃至(6)いずれか記載の骨充填用組成物。

(8) 骨形成促進物質が、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、ビタミンA類、活性型ビタミンD、繊維芽細胞増殖因子、インシュリン様成長因子、形質転換増殖因子、血小板由来増殖因子、骨形成因子、及びエナメルマトリックス由来タンパク質からなる群から選択される1以上の骨形成促進物質である(7)記載の骨充填用組成物。

(9) (1)乃至(8)いずれか記載の骨充填用組成物が、送付器具に充填された骨充填用医療用具。

(10) ヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩の2.0～5.5% (w/w) 水性溶液、および前記水性溶液に不溶性の骨充填材を含む骨補填用キット。

(11) 骨充填材の粒径が5mm以下であることを特徴とする(10)記載の骨充填用キット。

(12) 骨充填材の粒径が25 μ m～1mmであることを特徴とする(11)記載の骨充填用キット。

(13) 更に送付器具を含む(10)乃至(12)いずれか記載の骨充填用キット。

【0008】

【発明の実施の形態】以下、発明の実施の形態により本発明を詳説する。

(1) 本発明組成物

本発明組成物は、骨充填材とヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩とを含む粘弾性且つ流動性の骨充填用組成物であって、25℃で粘度が110Pa・s以上であるヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩の2.0～5.5% (w/w) 水性溶液を含み、且つ、前記骨充填材は前記水性溶液に不溶性のものであることを特徴とする骨充填組成物である。

【0009】本発明組成物における骨充填材とは、 α -リン酸3カルシウム (α -TCP)、 β -リン酸3カルシウム (β -TCP)、ハイドロキシアパタイト等のリン酸カルシウム塩類又はリン酸マグネシウム塩類等があげられる。骨破砕物は、自家骨の破砕物であれば患者への負担がかり、また他の動物等由来の骨破砕物は様々な感染症の危険性も伴うため骨充填材として使用することは好ましくない。上記骨充填材としては特に人工物である α -リン酸3カルシウム (α -TCP)、 β -リン酸3カルシウム (β -TCP)、及びハイドロキシアパタイト等のリン酸カ

ルシウム塩類又はリン酸マグネシウム塩類等が好ましい。これらの人工物は骨の欠損部に充填することにより数日から数年の間に充填された部位の骨と置換し、自家骨に再生されて一体となるもの、及び殆ど吸収されず一定の形状を保って骨の代用物となるものの双方を含み、いずれも担体としてのヒアルロン酸又はその薬理学的に許容されうる塩の水性溶液に対して不溶性の物質である。前者としては例えば α -TCP、 β -TCPなどが挙げられ、後者としては例えばハイドロキシアパタイトなどが挙げられる。その中でも特に α -TCP、及び β -TCPが好ましく、破骨細胞による貪食作用と周辺の骨芽細胞の活動を活性化させ、早期に自家骨への置換再生が行われるため β -TCPが特に好ましい。

【0010】 α -TCP、 β -TCP又はハイドロキシアパタイトを骨充填材として用いる場合は、これらの純度が高ければ高いほど好ましく、具体的には80%以上、より好ましくは90%以上、95%以上であることがもっとも好ましい。また、骨充填材は顆粒状又は粉末状であることが好ましく、粒径5mm以下であることがより好ましく、粒径3mm以下であることが更に好ましく、注射針を用いて本発明組成物を骨欠損部に充填する場合には特に粒径25 μ m～1mmであることが最も好ましい。上記の種々の観点から、本発明における最適の骨充填材は粒径5mm以下、より好ましくは粒径3mm以下の粉末状又は顆粒状の β -TCPである。

【0011】本発明組成物におけるヒアルロン酸は、その由来、分子量、極限粘度等は特に特定されないが、本発明組成物の粘弾性が、その作用効果に影響を及ぼすので、その粘弾性が適切となるようにヒアルロン酸の分子量、極限粘度、及びヒアルロン酸水性溶液中のヒアルロン酸濃度を選択すべきである。上記を考慮してヒアルロン酸の極限粘度(dl/g)は約10～50(重量平均分子量約50万～300万)であることが好ましく、約12～42(重量平均分子量約60万～280万)であることが更に好ましい。また、ヒアルロン酸は鉄により低分子化が促進されることが知られている。本発明組成物におけるヒアルロン酸も、本発明組成物の保存安定性の観点から、低い鉄含量であることが推奨され、その含量は原子吸光分析(JIS生化学試薬通則K0121)による測定で100ppm未満であることが好ましく、50ppm以下であることがより好ましく、20ppm以下であることが最も好ましい。更に、ヒアルロン酸にタンパク質及び核酸が混入することで、炎症性を呈することがあるため、ヒアルロン酸はタンパク質及び核酸の混入が共に低いことが好ましい。具体的にはタンパク質含量はローリー法(Lowry, O.C. et al, J Biol. Chem., 193, 265(1951))による測定で0.2%以下であることが好ましく、0.1%以下であることがより好ましい。核酸は0.05%以下であることが好ましく、0.02%以下であることが更に好ましい。

【0012】本発明組成物におけるヒアルロン酸は薬理

学的に許容されうる塩の形態で用いることが好ましい。具体的にはアルカリ金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(マグネシウム塩、カルシウム塩等)などが挙げられ、特にアルカリ金属塩が好ましく、その中でもナトリウム塩が最も好ましいが、特にこれに限定はされない。以下、「ヒアルロン酸」の語はヒアルロン酸の薬理学的に許容されうる塩も包含する用語として使用する。

【0013】上記ヒアルロン酸の水性溶液中のヒアルロン酸の濃度は2.0～5.5%(w/w)であり、2.5～5.0%(w/w)であることが好ましく、3.0～4.0%(w/w)であることが最も好ましい。前記水性溶液の溶媒は、水性溶媒であって、その例として水、薬理学的に許容されうる塩類、酸、有機溶媒等を含む水溶液が挙げられる。具体的には蒸留水、生理食塩水、リン酸緩衝生理的食塩水(PBS)などが挙げられ、その中でも特にPBSが好ましい。また、ヒアルロン酸の安定性及び本発明組成物の自家骨への置換再生効果の観点から、本発明におけるヒアルロン酸水性溶液のpHは5.5～8.0であることが好ましく、特に6.0～7.5であることが好ましく、浸透圧比は0.8～1.3、更に0.9～1.2であることが好ましい。更に、上記ヒアルロン酸の水性溶液中のエンドトキシン量はエンドトキシン試験法(日本工業規格(JIS)生化学試薬通則K8008 4.3)による測定で0.25EU/g溶液以下であることが好ましく、0.1EU/g溶液以下であることがさらに好ましい。これらのヒアルロン酸水性溶液は、投与部位における本発明組成物の滞留性と、破骨細胞及び骨芽細胞の進入を妨げない性質との双方を保有させるためには、下記の性質を有することが特に好ましい。

【0014】貯蔵弾性率

0.1Hz: 30Pa以上(50Pa以上であることが好ましい)

1Hz: 150Pa以上(200Pa以上であることが好ましい)

10Hz: 400Pa以上(500Pa以上であることが好ましい)

(注) ストレス制御式レオメーターによるアクリル製フラットプレート(直径4cm)を使用したオシレーション法によって、25℃、レオメーターの回転コーンと底面の距離 800 μ m、トルク20Paの条件下で測定
粘度

110Pa s以上(150Pa s以上であることが好ましく、170Pa s以上であることがさらに好ましい)

(注) E型回転粘度計、25℃、3° コーンを使用して測定

【0015】上述の範囲よりも粘性及び弾性率の低いヒアルロン酸は、骨充填組成物として骨内に充填した際に、患部からの骨出血などにより組成物が流出、拡散し、目的の効果を果たさないため、本発明組成物に使用するのには適さない。例えば1%のヒアルロン酸溶液(約10Pa s)を用いて作成した組成物では、ヒアルロン酸溶液と骨充填材が分離してしまい、目的の形態での使用が

不可能である。また、上述と同様の物性のコラーゲン溶液又はゼラチン溶液を用いることも考えられるが、コラーゲンやゼラチンはタンパク質であることから抗原性を示すことがあり、特に高濃度での使用では炎症性が危惧され、本発明組成物として使用するには適さない。

【0016】本発明組成物中には、上述のヒアルロン酸水性溶液が20%～80% (w/w) 含まれることが好ましく、35%～65% (w/w) 含まれていることがより好ましい。また本発明組成物中における骨充填材の組成物中の割合は、80%～20% (w/w) 含まれることが好ましく、より好ましくは65%～35% (w/w) 含まれていることが好ましい。

【0017】本発明組成物は、従来のセメント材とは異なり、充填後に硬化させることを目的としているものではないため、硬化して密な構造となり破骨細胞や骨芽細胞の浸潤が困難となるセメント材に比して、これらの細胞が容易に浸潤する粗な構造を有し、自家骨への置換再生がより効率よく起こる。更に、セメント材の使用の場合は、セメントが徐々に固化することから、治療現場ではセメント材を準備して使用するまでの時間的制約があるが、本発明の骨充填組成物には使用に際してのそのような時間的制約はない。

【0018】また、本発明組成物には、更に骨形成促進物質を含ませることが可能である。骨形成促進物質としては、骨の成長、再生、修復を促進する因子であれば、いずれも使用することが可能であり、例えばホルモン類（副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシトニン、エストロゲンなど）、ビタミン類（ビタミンA類(レチノイン酸、レチノールなど）、活性型ビタミンD（カルシフェロール、エルゴカルシフェロール等）、ビタミンC(アスコルビン酸等)）、成長因子類（繊維芽細胞増殖因子(aFGF、bFGF等)、上皮増殖因子(EGF、TGF- α 等)、インシュリン様成長因子(IGF)、形質転換増殖因子(TGF)、血小板由来増殖因子(PDGF)、骨形成因子(BMP)、エナメルマトリックス由来タンパク質（エナメルマトリックスタンパク質であるアメロゲニン、エナメルリンなど：特開平2-42022号）等）等が挙げられる。骨形成促進物質としてエナメルマトリックス由来タンパク質を使用した場合には、歯科領域での歯槽骨の維持・再生などに適用できる。上述の例示以外にも例えばプロスタグランジン類、サイトカイン類なども骨形成を間接的に促進する作用が知られており、そのような物質を使用することも可能である。また、必要に応じて、骨形成促進物質として適量の骨基質成分（例えばコラーゲン、フィブロネクチン、オステオネクチン、オステオカルシン、トロンボスポンジン、ヒアルロン酸以外のグリコサミノグリカン等）を本発明組成物に添加しても良い。上述の各骨形成促進物質は組織などから抽出することによって得られる天然物でも、遺伝子工学的、合成的に調製される人工物でもいずれであっても使用することができる。本発明組成物中に上記

物質等を0.001mg/g組成物～10mg/g組成物程度存在させ、本発明組成物を調製することが可能である。

【0019】また、必要に応じて破骨細胞、骨芽細胞、軟骨細胞など骨形成に関わる細胞を本組成物に含ませることもできる。更には、感染防止を目的として本組成物に各種抗生物質（カナマイシン、バカナマイシン、アミカシン、ゲンタマイシン、ミクロノマイシン、クロラムフェニコール、コリスチン、ポリミキシンB等）、抗ウイルス剤（アシクロビル、イドクスウリジン、5-ブプロモビニルアラビノフラノシルウラシル、アデニンアラビノシド、ポリIC等）や抗炎症剤などの薬剤を含ませても良い。

【0020】(2) 本発明医療用具

本発明医療用具は、骨充填用組成物が、送出器具に充填された骨充填用医療用具である。

【0021】本発明における骨充填用組成物は上述したとおりである。本発明における送出器具とは、例えば注射器、チューブなどが挙げられ、本発明組成物を送出し、目的部位に充填可能な形態の器具である限り、いずれであっても使用することが可能である。具体的には、例えば、シリンジ（ここでシリンジとは注射筒、ピストン、ガスケット、及びプランジャーロッドからなる注射用具を指す）、チューブ及び、必要に応じてルーアーチップ、注射針（例えば13～18ゲージ、但し骨充填材の粒径により、他のゲージでもよい）、カテーテルなどが挙げられる。送出器具としてシリンジと注射針を使用する態様においては、特に注射針の中を本発明組成物が通過できるよう、本発明組成物中に含まれる骨充填材は粒径3mm以下であることが好ましいが、本発明組成物がシリンジから注射針を通り送出される限度において粒径は上記以上であっても良い。シリンジを用いる態様の場合は、先端にキャップを付したシリンダ筒に粒径3mm以下の骨充填材を含む本発明骨充填用組成物を充填し、シリンダ筒の基端部から挿入されたガスケットにより本発明組成物が封止され、使用時に注射針（例えば13～18ゲージ：この場合は上記骨充填材の粒径は25 μ m～1mmが好ましい）やカテーテルを装着し、プランジャーロッドによってガスケットを先端方向に押し出すことによって目的部位に本発明組成物を注入する態様が挙げられる。

【0022】(3) 本発明キット

本発明キットは、ヒアルロン酸の2.0～5.5% (w/w) 水性溶液、および前記水性溶液に不溶性の骨充填材を含み、用時に該水性溶液と該骨充填材を均一に混合し、前記本発明組成物とするためのキットである。

【0023】本発明キットに含まれるヒアルロン酸の水性溶液、並びに該水性溶液に不溶性の骨充填材は(1)本発明組成物に記載したものと同様である。本発明キットには、更に本発明組成物の使用時に、目的部位へ本発明組成物を送り込むための送出器具が添付されていてもよく、更に使用直前に上述の水性溶液に上述の骨充填材

を懸濁、混合するための容器、器具等を包含してもよい。更に、本発明キットは、上述した骨形成促進物質を含ませることも可能である。

【0024】

【実施例】以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はその目的を越えない限り、本実施例に何ら制限されるものではない。

【0025】実施例1

体重約3kg前後の家兎の大腿骨顆部海綿骨部に直径約4mm、長さ約12mmの円柱状の骨孔を作成し、同部に顆粒状

(粒径250~500 μ m)の β -TCP(オリンパス光学工業株式会社製)2gと、2.5%又は3.5%ヒアルロン酸ナトリウム(生化学工業株式会社製：重量分子量120万)のPBS溶液(以下「ヒアルロン酸PBS溶液」と記載する)2mLとを混合した組成物を調製した。使用したヒアルロン酸ナトリウムの水溶液のpH、浸透圧比、含水率、極限粘度、粘度、エンドトキシン含量を表1、貯蔵弾性率を表2に示す。

【0026】

【表1】表1

	2.5%ヒアルロン酸水溶液			3.5%ヒアルロン酸水溶液		
サンプル名	2.5a	2.5b	2.5c	3.5a	3.5b	3.5c
性状	無色透明なゲル					
pH	7.30	7.27	7.24	7.23	7.17	7.15
浸透圧比	1.05	1.05	1.05	1.18	1.18	1.18
含水率(%)	96.6	96.7	96.6	95.4	95.4	95.4
極限粘度	19.6	19.0	19.7	19.9	20.0	19.8
粘度(P \cdot s)	128	129	128	333	317	322
Et*	0.003	0.002	0.003	0.003	0.002	0.002
無菌試験	適合					

注：Et*：エンドトキシン試験法(日本工業規格(JIS)生化学試薬通則K8008 4.3)によるエンドトキシン量(EU/g溶液)

【0027】

【表2】表2

	貯蔵弾性率(Pa)		
	0.1Hz	1Hz	10Hz
2.5a	53	251	553
3.5a	184	680	1293

【0028】測定条件：

機器：CSL型ストレス制御式レオメーター(Carri Med社製)

測定法：オシレーション法

Measuring System：アクリル製フラットプレート(直径4cm)使用

レオメーターの回転コーンと底面の距離 800 μ m

トルク 20Pa

温度：25℃

【0029】上述の2.5%及び3.5%ヒアルロン酸PBS溶液を使用して調製した組成物を、それぞれ1mLのシリンジに注入し、14ゲージの注射針を装着し、上述の骨孔に約0.2mLずつ注入し、直径約4mm、厚さ約2mmの β -TCPブロックで骨孔入口部を閉鎖した(試験群1, 2)。対照として、骨孔に直径約4mmの円柱状の β -TCPブロック(気孔率75%、気孔径200 μ m：オリンパス光学工業株式会社

製)を充填した群(対照1)、 β -TCPの顆粒を充填した群(対照2： β -TCPブロック(オリンパス光学工業株式会社製)で骨孔入口部を閉鎖した)を設けた。

【0030】術後、2, 4, 6及び8週の時点で家兎を安楽死させ、大腿骨顆部海綿骨を摘出し、脱灰標本を作製し、組織学的検索を行った。また、上記大腿骨顆部海綿骨の非脱灰標本を用いて、骨孔内における β -TCPの吸収量ならびに新生骨量の面積率を測定した。その結果、2.5%、及び3.5%のヒアルロン酸PBS溶液を含む本発明組成物を充填した群(試験群1, 2)及び対照1では、いずれも術後2週間で、 β -TCPの周囲に破骨細胞が出現し、 β -TCPが吸収されている像が観察されると共に、 β -TCPを取り囲むように旺盛な幼若骨梁が形成され、その周囲には骨芽細胞が層状に存在していた。対照2は、 β -TCPの周囲に若干の破骨細胞が出現はしていたが、 β -TCPの吸収はさほど進んでおらず、骨芽細胞もほとんど観察されなかった。

【0031】本発明の試験群1及び2では、術後4週で新生骨量はピークとなり、その後は減少したが、骨梁の幅は増大し、術後8週では周囲の骨梁との境界は不明瞭となった。一方、対照2においては β -TCPは経時的に吸収され、術後8週でほぼ完全に消失していた。

【0032】実施例2

本発明組成物(β -TCP粉末(粒径100 μ m)500mgと実施例1記載のものと同一の3.5%ヒアルロン酸PBS溶液1mLを混合して調製)をガラス製シリンジ(3mL)に充填した骨充填用医療用具を製造した。

【0033】実施例3

下記構成の骨充填用キットを製造した。

本発明キット1

1. 2.5%ヒアルロン酸PBS溶液（実施例1記載のものと同一）1mL入りバイアル1
2. β -TCP粉末（粒径約100 μ m）500mg入りバイアル 1
3. 練合用容器及び練合用硝子棒 1セット
4. ガラス製シリンジ（3mL） 1本
5. 注射針（14ゲージ） 1本

【0034】本発明キット2

1. 3.5%ヒアルロン酸PBS溶液（実施例1記載のものと同一）1mL入りバイアル1

一）1mL入りバイアル1

2. β -TCP粉末（粒径250 μ m）1000mg入りバイアル 1
3. 組換えbFGF凍結乾燥物（50 μ g）入りバイアル 1
4. 練合用容器及び練合用硝子棒 1セット
5. ガラス製シリンジ（3mL） 1本
6. 注射針（16ゲージ） 1本

【0035】

【発明の効果】本発明により、骨欠損部の隙間部分に簡易且つ密に充填することができ、自家骨に早期に置換して骨再生を促進する新規骨充填組成物が提供される。